

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.

Matrix type microparticles containing at least one biocidal agent, process for their preparation and manufactured products containing them

Patent Number: FR2702929

Publication date: 1994-09-30

Inventor(s): PIERRE AUTANT; CHRISTOPHE CHALVIN; CLAUDINE COLIN; RAFAEL JORDA; JEAN-LUC WERTZ

Applicant(s):: FLAMEL TECH SA (FR)

Requested Patent: ☐ FR2702929

Application Number: FR19930003376 19930324

Priority Number(s): FR19930003376 19930324

IPC Classification: A01N25/28 ; A43B13/02 ; A47L13/16 ; C09K3/10

EC Classification: A01N25/08, A01N25/12, A01N43/653, A01N43/78, A01N47/18, A47L13/17, C09K3/10

Equivalents:

Abstract

The subject of the present invention is matrix-type microparticles which contain at least one biocidal agent, a process for their preparation and manufactured products containing them. The said biocidal agent(s) is (are) (a) compound(s) which has (have) a water-solubility at room temperature of less than 500 mg/l and which is (are) active at low concentrations, and the matrix in which the said biocidal agent(s) is (are) dispersed is based on one or more meltable hydrophobic constituents selected to confer on the said microparticles little sensitivity to pH values and to organic solvents as well as a stability up to temperatures of the order of 95-120 DEG C and to permit the controlled release of the said biocidal agent(s) in the presence of water or moisture. Such microparticles are especially intended to be incorporated into manufactured products such as the soles of shoes, sponges, mastic for sealing and the like, so as to discharge therein, in a controlled manner, the biocidal agent or agents which they contain.

Data supplied from the esp@cenet database - I2

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

①1 N° d publication :
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

2 702 929

②1 N° d'enregistrement national :

93 03376

⑤1 Int Cl⁵ : A 01 N 25/28 //A 43 B 13/02 , A 47 L 13/16 , C 09 K 3/10 (A 01 N 25/28 , 43:78 , 43:653, 25:28 , 47:10 , 31:14 , 25:28 , 29:04)

⑫

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②2 Date de dépôt : 24.03.93.

③0 Priorité :

④3 Date de la mise à disposition du public de la demande : 30.09.94 Bulletin 94/39.

⑤6 Liste des documents cités dans le rapport de recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du présent fascicule.*

⑥0 Références à d'autres documents nationaux apparentés :

⑦1 Demandeur(s) : FLAMEL TECHNOLOGIES Société Anonyme — FR.

⑦2 Inventeur(s) : Autant Pierre, Chalvin Christophe, Colin Claudine, Jorda Rafael et Wertz Jean-Luc.

⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire : Cabinet Beau de Loménie.

⑤4 Microparticules de type matriciel renfermant au moins un agent biocide, procédé pour leur préparation et produits manufacturés en contenant.

⑤7 La présente invention a pour objet des microparticules de type matriciel qui renferment au moins un agent biocide, un procédé pour leur préparation et des produits manufacturés en contenant. Le(s)dit(s) agent(s) biocide(s) est (sont) un (des) composé(s) qui présente(nt) une solubilité dans l'eau à température ambiante inférieure à 500 mg/l et qui est (sont) actif(s) à de faibles concentrations, et la matrice au sein de laquelle est (sont) dispersé(s) le(s)dit(s) agent(s) biocide(s) est à base d'un ou plusieurs constituant(s) hydrophobe(s) fusible(s), sélectionné(s) pour conférer auxdites microparticules peu de sensibilité aux pH et aux solvants organiques ainsi qu'une stabilité jusqu'à des températures de l'ordre de 95-120°C et pour permettre la libération contrôlée du(des)dit(s) agent(s) biocide(s) en présence d'eau ou d'humidité.

De telles microparticules sont notamment destinées à être incorporées dans des produits manufacturés tels que des semelles de chaussures, des éponges, des mastics d'étanchéité... pour y délivrer de façon contrôlée l'agent ou les agents biocides qu'elles renferment.

FR 2 702 929 - A1



Microparticules de type matriciel renfermant au moins un agent biocide, procédé pour leur préparation et produits manufacturés en contenant.

La présente invention a pour premier objet des microparticules de type matriciel qui renferment au moins un agent biocide. Elle a également pour objet un procédé pour la préparation desdites microparticules et les produits manufacturés en contenant.

La demanderesse a mis au point, selon l'invention, des systèmes à libération programmée d'agents biocides, seuls ou en mélange, notamment destinés à être incorporés dans des produits manufacturés, au cours de leur fabrication, et à éviter, au sein desdits produits en présence d'humidité ou d'eau, des développements bactériens et/ou fongiques pendant toute la durée d'utilisation desdits produits, et ce, sans intervention extérieure.

La demanderesse propose donc présentement une solution au problème technique selon lequel, on souhaite :

– incorporer au moins un agent biocide au sein d'un produit manufacturé, au cours de sa fabrication tout en protégeant ledit biocide des agressions diverses dues au procédé de fabrication du produit et en évitant la pollution par ledit biocide des milieux réactionnels intervenant au cours dudit procédé de fabrication ; et

– libérer ledit biocide, de façon programmée, pour préserver ledit produit manufacturé pendant toute sa durée d'utilisation.

Une telle libération programmée d'agent biocide au sein d'un produit est d'un grand intérêt, notamment lorsque ledit produit est placé, de façon définitive ou temporaire, dans des conditions où une prolifération fongique et/ou bactérienne est possible en son sein et est susceptible d'altérer ses propriétés mécaniques et/ou son aspect physique... Il en va de même lorsque le produit en question est destiné à entrer en contact avec des matériaux, devant être préservés de toute contamination, aliments ou conteneurs d'aliments, par exemple.

Les systèmes à libération programmée de biocide selon l'invention sont particulièrement intéressants pour être incorporés au cours de leur fabrication, dans des produits pour l'emballage, des produits de revêtement ou de traitement de surface, des matériaux de construction, des produits d'entretien et de nettoyage ; ces exemples d'application de l'invention étant donnés à titre non limitatif. D'un intérêt tout particulier est l'introduction de tels systèmes dans des éponges ou toiles-éponges cellulosiques.

Des compositions visant à assurer la libération programmée d'agents biocides ont déjà été décrites mais sans jamais prendre en compte l'intérêt de les incorporer dans un produit manufacturé, au cours de sa fabrication, pour que ledit biocide agisse au sein dudit produit manufacturé.

5 Ainsi a-t-on décrit, dans la demande EP-A-106 563, des compositions renfermant un biocide, en particulier de la famille des isothiazolones, présentant une solubilité dans l'eau supérieure à 500 mg/l, dispersé sur un support dans un composé hydrophobe de température de fusion comprise entre 40 et 200°C; lesdites compositions permettant de contrôler, par dissolution lente du
10 biocide, la prolifération de micro-organismes dans des systèmes aqueux comme des bains industriels, des piscines, des citernes. On a également décrit, dans le brevet US-A-3 753 676, l'utilisation d'un agent de chloration soluble enrobé dans une matrice hydrophobe.

15 Dans ces deux publications, ainsi que dans de nombreuses autres, les compositions, destinées à libérer lentement l'agent désinfectant, se présentent sous forme d'objets massifs que l'on met à tremper dans le volume de liquide à protéger.

Selon l'art antérieur, on a également encapsulé, selon diverses variantes, des principes actifs médicamenteux, en vue de programmer leur libération dans l'organisme.

20 Selon l'invention, on a opéré une double sélection au niveau du principe actif et des constituants de la matrice pour résoudre le problème technique exposé ci-dessus : celui de la protection anti-bactérienne et/ou anti-fongique de produits manufacturés par libération en leur sein de biocide(s) ; le(s)dit(s) biocide(s) -protégé(s)- étant introduit(s) au cours du procédé de fabrication
25 desdits produits manufacturés.

Ladite double sélection a conduit, de façon non évidente, à l'élaboration de microparticules qui, d'une part, résistent à des conditions chimiques et physiques sévères, pour leur incorporation dans le produit au cours de son procédé de fabrication et qui, d'autre part, permettent en présence d'eau ou d'humidité la
30 libération contrôlée du biocide pendant la durée d'utilisation dudit produit (dans des conditions généralement douces).

Lesdites microparticules de l'invention sont du type matriciel et renferment donc au moins un agent biocide.

Elles se caractérisent en ce que :

– le(s)dit(s) agent(s) biocide(s) est (sont) un (des) composé(s) qui présente(nt) une solubilité dans l'eau à température ambiante inférieure à 500 mg/l et qui est (sont) actif(s) à de faibles concentrations, et en ce que :

– la matrice au sein de laquelle est (sont) dispersé(s) le(s)dit(s) agent(s) biocide(s) est à base d'un ou plusieurs constituant(s) hydrophobe(s) fusible(s), sélectionné(s) pour conférer auxdites microparticules peu de sensibilité aux pH et aux solvants organiques ainsi qu'une stabilité jusqu'à des températures de l'ordre de 95–120°C et pour permettre la libération contrôlée du(des)dit(s) agent(s) biocide(s) en présence d'eau ou d'humidité.

10 L'agent ou les agents biocide(s) intervenant doivent présenter les caractéristiques ci-dessus énoncées, à savoir :

– être faiblement soluble(s) dans l'eau : la faible solubilité du principe actif permet d'introduire dans le système particulaire des proportions de principe actif supérieures au taux de percolation et de diminuer la quantité de système particulaire à introduire,

15 – être actif(s) à de faibles concentrations : on comprend que l'on est, en pratique, limité quant à la quantité de principe actif à introduire dans le produit à protéger, c'est-à-dire quant à la quantité de microparticules à y introduire. On utilise avantageusement des biocides actifs à des concentrations de l'ordre de 0,1 %
20 en poids par rapport au poids de produit à protéger.

Avantageusement, l'agent (ou les agents) biocide(s) intervenant est (sont) un (des) composé(s) solide(s) à température ambiante. Il n'est toutefois nullement exclu de faire intervenir selon l'invention un (ou des) agent(s) biocide(s) liquide(s) à température ambiante.

25 On indiquera, par ailleurs, que le(s)dit(s) agent(s) biocide(s) intervenant présente(nt) avantageusement une résistance thermique compatible avec les conditions d'incorporation des microparticules dans le produit en cours d'élaboration. En tout état de cause, les microparticules (biocide(s) matricé(s) dans un ou plusieurs constituant(s) hydrophobe(s) fusible(s)) doivent être stables à des températures de l'ordre de 95–120°C.
30

A partir des précisions données ci-dessus, l'homme du métier est capable de sélectionner des principes actifs – biocides – convenant aux fins de la présente invention.

Conviennent notamment à ces fins :

35 – le 2-(1,3-thiazol-4-yl)benzimidazole (ou thiabendazole),
– le méthylbenzimidazol-2-yl carbamate (ou carbendazim),

- le 2,2'-dihydroxy-5,5'-dichlorodiphénylméthane (ou dichlorophène),
- le 2,4,4'-trichloro-2'-hydroxybiphényléther (ou triclosan),
- le 1-[[2-(2,4-dichlorophényl)-1,3-dioxalan-2-yl]méthyl]-1H-1,2,4-triazole (ou azaconazole), et
- leurs mélanges.

Cette liste n'est nullement exhaustive.

- La matrice au sein de laquelle est (sont) dispersé(s) le(s)dit(s) agent(s) biocide(s) est à base d'un ou plusieurs constituant(s) hydrophobe(s) fusible(s).
- 10 L'hydrophobie requise pour lesdits matériaux se conçoit aisément. Leur caractère fusible est exigé pour permettre la fabrication des microparticules à des températures raisonnables. On choisit avantageusement des matériaux dont la température de fusion est inférieure ou égale à 150°C. Ladite température de fusion doit toute-
fois être supérieure aux températures auxquelles doivent résister lesdites micro-
15 particules. Elle est avantageusement comprise entre 120 et 150°C.

- Comme indiqué plus avant dans le présent texte, ladite matrice doit, autant que faire se peut, isoler et protéger le principe actif du milieu dans lequel on l'introduit pour son incorporation dans le produit manufacturé (et de même isoler et protéger dudit principe actif ledit milieu) tout en autorisant une libération
20 contrôlée en milieu humide ou en présence d'eau. Les constituants de ladite matrice doivent être choisis pour conférer aux microparticules :

- une relative inertie aux pH des milieux de fabrication et aux solvants organiques qu'ils peuvent contenir ; lesdits pH pouvant, selon les procédés, avoir des valeurs aussi différentes que 0-1 ou 12-14 ;
- 25 - une stabilité thermique, jusqu'à des températures de l'ordre de 95-120°C ; températures rarement dépassées dans les procédés courants.

La matrice doit se caractériser par une aptitude à supporter des conditions physico-chimiques extrêmes et, par voie de conséquence, elle est capable de résister à un grand nombre de procédés de fabrication industriels.

- 30 Ladite matrice présente avantageusement une température de fusion supérieure à 95°C ; une résistance à pH 14 à 60°C pendant au moins 15 min ; une résistance à pH 1 à 70°C pendant au moins 15 min ; une résistance à l'action du disulfure de carbone pendant au moins 15 min ; la résistance étant définie comme la limitation de la libération dans le milieu d'essai du ou des biocide(s), en une
35 quantité n'excédant pas 50 % en poids, préférablement 15 % en poids de la quantité de biocide(s), initialement présente.

A partir des précisions données ci-dessus, l'homme du métier est capable de sélectionner le ou les constituant(s) de base de ladite matrice.

Avantageusement, lesdits constituants de base présentent une température de fusion supérieure à 100°C et sont choisis parmi :

- 5 - les cires microcristallines ;
- les hydrocarbures saturés à chaîne linéaire de poids moléculaire compris entre 500 et 3 000 ;
- les cires de polyéthylène, de poids moléculaire compris entre 500 et 3 000 ;
- 10 - les amides d'acides gras à chaîne linéaire et notamment le stéaramide ;
- l'éthylène bistéaramide ; et
- leurs mélanges.

15 Outre lesdits constituants de base et l'agent ou les agents biocide(s) qu'elle contient, la matrice peut également renfermer un ou plusieurs additifs du type agents de compatibilisation, de plastification, tensioactifs...

20 On fait avantageusement intervenir en son sein, pour augmenter son hydrophilie, au moins un agent tensioactif non ionique lipophile éventuellement polyoxyéthyléné : présentant de 0 à 40 motifs oxyde d'éthylène par molécule. De tels agents tensioactifs peuvent intervenir jusqu'à représenter 30 % en poids des microparticules de l'invention. Selon une variante préférée, ils interviennent jusqu'à 15 % en poids. Ils consistent avantageusement en des alcools gras polyoxyéthylénés qui présentent une chaîne carbonée linéaire comportant de 10 à 100 atomes de carbone et de 2 à 40 motifs oxyde d'éthylène par molécule.

25 En faisant intervenir plusieurs desdits agents tensioactifs, on peut observer un effet de synergie sur le résultat attendu.

En modifiant ainsi la composition de la matrice, on influe notamment sur la cinétique de libération du ou des biocides contenu(s) dans ladite matrice.

30 Un agent tensioactif du type précisé ci-dessus ou un mélange de tels agents intervient avantageusement en combinaison avec au moins un hydrocarbure saturé à chaîne linéaire pour l'élaboration de microparticules selon l'invention.

Lesdites microparticules contiennent généralement de 5 à 70 % en poids, avantageusement de 15 à 50 % en poids, de principe actif - biocide(s) - en leur sein.

35 Elles se présentent généralement sous la forme de sphères, dont le diamètre est compris entre 0,05 et 2 mm, de préférence entre 0,1 et 1 mm. La

granulométrie desdites microparticules est un paramètre important qui influe sur la cinétique de libération du principe actif.

Elles peuvent se présenter sous d'autres formes, qui résultent de leur procédé de fabrication, et notamment sous la forme d'écailles.

5 Ledit procédé de fabrication des microparticules de l'invention constitue un autre objet de la présente invention. Il consiste à mettre en oeuvre des techniques connues en elles-mêmes avec les principes actifs et constituants de la matrice sélectionnés selon l'invention. Il comprend notamment :

- 10 - la dispersion ou la dissolution de l'(des) agent(s) biocide(s) dans le(les) constituant(s) hydrophobe(s) de la matrice fondu(s) ;
- le fractionnement du mélange obtenu sous forme de microparticules liquides ou semi-liquides de forme et dimension(s) désirées ; et
- le durcissement desdites microparticules par refroidissement.

15 Les techniques mises en oeuvre, bien connues en elles-mêmes de l'homme du métier peuvent notamment consister en :

- les méthodes de dispersion en milieu liquide connues sous l'appellation de "meltable dispersions" ou "hot melt", selon lesquelles le mélange fondu ou la dispersion du principe actif dans la matrice fondue est dispersé dans un milieu liquide non solvant à une température supérieure à la température de solidification du système. La suspension est ensuite refroidie jusqu'à solidification du produit ;
- 20 - une extrusion à chaud suivie d'une granulation, selon la technique traditionnelle de fabrication des compounds de matières plastiques ;
- les méthodes par atomisation ou par prilling, selon lesquelles le mélange fondu ou la dispersion du principe actif dans la matrice fondue est mis
- 25 sous forme de gouttelettes de granulométrie désirée, par coulée à travers une buse éventuellement vibrée. Les gouttes sont alors soumises à un refroidissement spontané ou forcé, de façon telle qu'elles se solidifient pendant leur chute ;
- la méthode par écaillage (ou "flaking"), selon laquelle un cylindre refroidi est partiellement immergé dans un bain contenant le mélange ou la
- 30 dispersion fondue. La rotation du cylindre permet de récupérer dans la zone froide un film de mélange solidifié, qui est granulé par broyage grossier et tamisage.

Lesdites techniques permettent la préparation de microparticules de type matriciel (à considérer en opposition aux microparticules de type réservoir).

35 Selon son dernier objet, l'invention concerne des produits manufacturés qui renferment les microparticules, telles que définies ci-dessus.

Avantageusement, lesdites microparticules interviennent au sein desdits produits en une quantité efficace pour assurer leur préservation pendant toute leur durée d'utilisation.

Avantageusement encore, elles interviennent au coeur desdits produits, dans la mesure où elles ont été incorporées au cours de la fabrication de ceux-ci. Une telle incorporation s'effectue sans dommage, pour les microparticules et les milieux réactionnels dans lesquels elles sont intervenues, dans la mesure où la composition de la matrice desdites microparticules a été optimisée pour résister à des conditions physico-chimiques extrêmes.

De façon non évidente, les microparticules de l'invention sont capables de résister auxdites conditions physico-chimiques extrêmes et de délivrer, de façon contrôlée, en présence d'eau ou d'humidité, l'agent ou les agents biocide(s) qu'elles renferment.

Lesdites microparticules peuvent avantageusement intervenir, comme indiqué dans l'introduction de la présente demande, dans des produits pour l'emballage, des produits de revêtement ou de traitement de surface, des matériaux de construction, des produits d'entretien et de nettoyage... par exemple dans des semelles de chaussures, des éponges, des mastics d'étanchéité...

Tous ces produits, qui renferment des microparticules de l'invention, font partie du cadre de la présente invention.

Celle-ci est illustrée par les exemples ci-après.

La demanderesse a notamment travaillé avec les produits suivants :

Biocides

. L'azaconazole = 1-[[2-(2,4-dichlorophényl)-1,3-dioxalan-2-yl]méthyl]-1H-1,2,4-triazole ; commercialisé par la société Janssen Pharmaceutica sous la marque RODEWOD®.

. Le dichlorophène = 2,2'-dihydroxy-5,5'-dichlorodiphénylméthane, commercialisé par la société BAYER sous la marque Préventol GD®.

. Le carbendazim = méthylbenzimidazol-2-yl carbamate (MBC), commercialisé par la société Intace sous la marque Carbendazim B300®.

. Le triclosan = 2,4,4'-trichloro-2'-hydroxybiphényléther ; commercialisé par la société CIBA GEIGY sous la marque Irgasan DP300®.

. Le thiabendazole = 2-(1,3-thiazol-4-yl)benzimidazole (TBZ) ; commercialisé par la société CIBA GEIGY.

Constituants de la matrice

- . Le stéaramide ($C_{17}H_{35}-CONH_2$), tel que par exemple UNIWAX[®]1750 commercialisé par UNICHEMA CHEMIE GmbH.
- . PETROLITE[®] PE 1040 : cire de polyéthylène oxydée, commercialisée par
- 5 PETROLITE Co.
- . Polywax[®] 2000 : hydrocarbure saturé à chaîne linéaire, commercialisé par PETROLITE Co.
- . EPOLENE[®] C10 : cire de polyéthylène, commercialisée par EASTMAN CHEMICAL PRODUCTS.
- 10 . UNITHOX[®] 550 : alcool polyoxyéthyléné, commercialisé par PETROLITE Co.

EXEMPLE 1

- a) 50 g d'azaconazole sont introduits dans 50 g de stéaramide fondu sous agitation à une température comprise entre 135°C et 180°C, jusqu'à fusion et
- 15 dissolution de l'azaconazole dans le stéaramide.

Le mélange est mis sous forme de particules sphériques par la technique du prilling. A cette fin, le mélange fondu est coulé à l'aide d'une buse présentant un orifice calibré, et les gouttelettes résultantes sont refroidies pendant leur chute jusqu'à la température de solidification. Le produit est ensuite calibré, et

20 les particules hors-côtes peuvent être recyclées directement dans le fondoir.

On recueille ainsi des particules de diamètre compris entre 500 et 1 000 μm , titrant 50 % en poids d'azaconazole.

- b) Par la méthode décrite à l'exemple 1a, on réalise des particules d'un mélange d'azaconazole et de cire de polyéthylène oxydée (PETROLITE[®] PE
- 25 1040), titrant 50 % en poids d'azaconazole.

c) Afin de simuler la libération du principe actif (azaconazole) dans un volume donné d'eau fréquemment renouvelée, les particules préparées en a) et b) sont soumises au test suivant :

- 500 mg d'équivalent d'azaconazole enrobé sont introduits dans un
- 30 sachet ajouré de maille 95 x 95 μm . Le sachet est introduit dans un flacon contenant 100 ml d'eau distillée. Toutes les 24 h, l'azaconazole dissous dans l'eau est dosé par spectrophotométrie UV, et l'eau du flacon est remplacée par 100 ml d'eau distillée pure.

- Le tableau ci-dessous montre la quantité d'azaconazole libérée en
- 35 fonction du nombre de renouvellements de l'eau.

Nombre de renouvellement	Témoin azaconazole (quantité dissoute cumulée, mg)	Exemple 1a (quantité dissoute cumulée, mg)	Exemple 1b (quantité dissoute cumulée, mg)
1	35	17,7	12,5
3	105		36,2
5	175		55,3
10	350	109,3	79
20	épuisé	174	129,4
30		215,9	174,3
40		263,1	202,2
50		300	232,9
60		332	262,3

EXEMPLE 2

- 5 a) Par la méthode décrite à l'exemple 1a, on prépare, par matriçage d'azaconazole dans un mélange Polywax[®] 2000/EPOLENE[®] C10 (90/10 en poids), des particules de l'invention, titrant différents pourcentages en poids de principe actif.

Exemples	Teneur en azaconazole (% en poids)	Teneur en "enrobant" (% en poids)
2A	20	80
2B	30	70
2C	40	60
2D	50	50

- 10 b) La dissolution de l'azaconazole est étudiée par introduction de 50 mg d'équivalent azaconazole dans un litre d'eau distillée à 40°C.

Le tableau ci-dessous indique le pourcentage d'azaconazole libéré en fonction du temps.

Temps de dissolution (min)	Exemple 2A (% dissous)	Exemple 2B (% dissous)	Exemple 2D (% dissous)
60	4	1,9	4,6
120	5,3	2,3	9,2
300	5,6	3,3	18,2
1440	10,7	20,3	50
2400	12	26,3	
2800	12,6	28,2	

c) Les particules préparées en a sont soumises à un test de résistance à chaud en milieux basique et acide dans les conditions précisées ci-après.

- 5 50 mg d'équivalent azaconazole protégé sont introduits dans un sachet Nylon de maille 95 μm trempé successivement dans 50 ml de soude molaire à 60°C pendant 10 min, puis dans 50 ml d'acide sulfurique molaire à 75°C pendant 15 min.

- 10 L'azaconazole dissous est mesuré dans chacun des bains et l'on exprime le taux de résistance global qui est la fraction non extraite de principe actif.

	Azaconazole non protégé	Exemple 2A	Exemple 2B	Exemple 2C	Exemple 2D
Taux de résistance base/acide global (%)	soluble en milieu acide	96	94,5	94,3	20

EXEMPLE 3

- 15 a) Par la méthode décrite à l'exemple 1a, on prépare des micro-particules contenant 30 % en poids de Carbendazim[®] B300 dispersé dans une matrice de Polywax[®] 2000.
- b) Par la méthode décrite à l'exemple 1a, on prépare des micro-particules contenant 30 % en poids de Carbendazim[®] B300 dispersé dans une composition (constituant la matrice) de Polywax[®] 2000/UNITHOX[®] 550 (70/30 en poids).
- 20

c) La dissolution du carbendazim est étudiée par introduction de 10 mg d'équivalent carbendazim dans un litre d'eau distillée à 40°C. Les valeurs ci-dessous montrent que la vitesse de dissolution est considérablement limitée lorsque le carbendazim est introduit sous forme matricée.

5

Temps de dissolution (min)	Carbendazim non protégé (% dissous)	Exemple 3a (% dissous)	Exemple 3b (% dissous)
10	10,3	0	0,5
20	20,8	0	0,8
30	28,9	0	1,1
60	46,3	0	1,7
120	64,3	0	2,5
300	83,2	0,3	4,2
1440	96,4	3,7	10,5
2400	100	5,7	14,2
2800		6,7	15,8

d) La résistance aux milieux basique et acide est mesurée par la méthode décrite à l'exemple 2c.

	Carbendazim non protégé	Exemple 3a	Exemple 3b
Taux de résistance base/acide global (%)	soluble en milieu acide	85	50

10

EXEMPLE 4

a) Par la méthode décrite à l'exemple 1a, on prépare des micro-particules contenant 30 % en poids de thiabendazole dans une matrice de stéaramide.

15

b) Par la méthode décrite à l'exemple 1a, on prépare des micro-particules contenant 30 % en poids de thiabendazole dans une matrice de Polywax® 2000.

c) Les tests de dissolution dans l'eau et de résistance aux milieux acide et basique donnent les résultats suivants :

Temps de dissolution (min)	Thiabendazole non protégé (% dissous)	Exemple 4a enrobage stéaramide (% dissous)	Exemple 4b enrobage Polywax® 2000 (% dissous)
10	18	0,1	0
20	49	0,3	0
30	72	0,4	0,1
60	79	0,7	0,2
120	88	1,1	0,2
300	91	2	0,4
1440	94	5,2	1,7
2400	100	6,6	2,3
Taux de résistance base/acide global (%)	soluble en milieu acide	98	97

5 La présente invention a été décrite en référence au problème technique de l'incorporation de biocide(s) au sein de produits manufacturés, pour la libération programmée du(des)dit(s) biocide(s) au sein desdits produits. On comprendra aisément que l'incorporation à des fins analogues d'un autre principe actif, présentant les mêmes caractéristiques (soluble dans l'eau à température ambiante à moins de 500 mg/l, actif à faible concentration) fait partie du cadre de l'invention, tout comme les microparticules contenant ledit principe actif.

REVENDICATIONS

1. Microparticules de type matriciel renfermant au moins un agent biocide, notamment destinées à être incorporées au sein d'un produit manufacturé pendant sa fabrication pour y éviter, par libération contrôlée du(des)dit(s) biocide(s), la prolifération bactérienne et/ou fongique, caractérisées en ce que :
- le(s)dit(s) agent(s) biocide(s) est (sont) un (des) composé(s) qui présente(nt) une solubilité dans l'eau à température ambiante inférieure à 500 mg/l et qui est (sont) actif(s) à de faibles concentrations, et en ce que :
 - la matrice au sein de laquelle est (sont) dispersé(s) le(s)dit(s) agent(s) biocide(s) est à base d'un ou plusieurs constituant(s) hydrophobe(s) fusible(s), sélectionné(s) pour conférer auxdites microparticules peu de sensibilité aux pH et aux solvants organiques ainsi qu'une stabilité jusqu'à des températures de l'ordre de 95-120°C et pour permettre la libération contrôlée du(des)dit(s) agent(s) biocide(s) en présence d'eau ou d'humidité.
2. Microparticules selon la revendication 1, caractérisées en ce que lesdits constituants fusibles présentent une température de fusion supérieure à 100°C et sont choisis parmi :
- les cires microcristallines ;
 - les hydrocarbures saturés à chaîne linéaire, de poids moléculaire compris entre 500 et 3 000 ;
 - les cires de polyéthylène, de poids moléculaire compris entre 500 et 3 000 ;
 - les amides d'acides gras à chaîne linéaire et notamment le stéaramide ;
 - l'éthylène bistéaramide ; et
 - leurs mélanges.
3. Microparticules selon l'une des revendications 1 ou 2, caractérisées en ce qu'elles renferment jusqu'à 30 % en poids, de préférence jusqu'à 15 % en poids, d'au moins un agent tensioactif non ionique lipophile présentant de 0 à 40 motifs oxyde d'éthylène par molécule.
4. Microparticules selon la revendication 3, caractérisées en ce que ledit agent tensioactif est un alcool gras polyoxyéthyléné, présentant une chaîne carbonée linéaire comportant de 10 à 100 atomes de carbone et de 2 à 40 motifs oxyde d'éthylène par molécule.

5. Microparticules selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisées en ce que ledit agent biocide est choisi parmi :
- le 2-(1,3-thiazol-4-yl)benzimidazole,
 - le méthylbenzimidazol-2-yl-carbamate,
 - 5 - le 2,2'-dihydroxy-5,5'-dichlorodiphénylméthane,
 - le 2,4,4'-trichloro-2'-hydroxybiphényléther,
 - le 1-[[2-(2,4-dichlorophényl)-1,3-dioxolan-2-yl]méthyl]-1H-1,2,4-triazole, et
 - leurs mélanges.
- 10 6. Microparticules selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisées en ce que la teneur de biocide en leur sein est comprise entre 5 et 70 % en poids, avantageusement entre 15 et 50 % en poids.
7. Microparticules selon l'une quelconque des revendications précédentes caractérisées en ce qu'elles se présentent sous la forme de sphères dont le diamètre
- 15 est compris entre 0,05 et 2 mm, de préférence entre 0,1 et 1 mm ou sous la forme d'écailles.
8. Procédé pour la préparation de microparticules selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce qu'il comprend :
- la dispersion ou la dissolution de l'(des) agent(s) biocide(s) dans
 - 20 le(les) constituant(s) hydrophobe(s) de la matrice fondu(s) ;
 - le fractionnement du mélange obtenu sous forme de microparticules liquides ou semi-liquides de forme et dimension(s) désirées ; et
 - le durcissement desdites microparticules par refroidissement.
9. Produits manufacturés, caractérisés en ce qu'ils renferment pour leur
- 25 préservation pendant leur durée d'utilisation une quantité efficace de microcapsules selon l'une quelconque des revendications 1 à 7.
10. Produits manufacturés, selon la revendication 9, caractérisés en ce que lesdites microparticules ont été incorporées en leur sein au cours de leur fabrication.

INSTITUT NATIONAL

de la
PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

RAPPORT DE RECHERCHE

établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la rechercheN° d'enregistrement
nationalFA 482842
FR 9303376

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
X	WO-A-92 10530 (AKZO) * page 3, colonne 10 - page 5, colonne 12 * * page 6, ligne 1 - ligne 7 *	1,2,6-10
X	EP-A-0 021 477 (SHELL) * revendications 1,2,11,12 *	1,2,6-8
A	US-A-4 297 339 (R.L. CRAVEN)	
A	GB-A-1 166 366 (NATIONAL LEAD COMPANY)	
A	US-A-3 778 288 (A.A. RIDGE ET AL.)	
A	WO-A-87 00543 (V.A.M.P.)	
		DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. Cl.5)
		A01N C08K
Date d'achèvement de la recherche		Examinateur
9 Décembre 1993		Decorte, D
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES		
T : théorie ou principe à la base de l'invention		
E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure.		
D : cité dans la demande		
L : cité pour d'autres raisons		
& : membre de la même famille, document correspondant		
X : particulièrement pertinent à lui seul		
Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie		
A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général		
O : divulgation non-écrite		
P : document intercalaire		